Aus der I. medizin. Abteilung des Krankenhauses Friedrichshain zu Berlin.
Direktor: Professor Dr. E. Stadelmann.

Adrenalin, Atropin, Pilocarpin einzeln und ev. combiniert in ihren Wirkungen bei Kranken. (Einfluss auf Sympathicus resp. Vagus.)

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

AN DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT
ZU BERLIN

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

vorgelegt von

Else Petri,
Volontärärztin aus Berlin.

Tag der Promotion: 17. Mai 1919.

Hermann Blanke's Buchdruckerei, Berlin C. 54,
Kleine Rosenthalerstr. 9.

191

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Referenten: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Franz.
Prof. Dr. Stadelmann.

In dem letzten Jahrzehnt sind eine Reihe von Arbeiten erschienen, die sich mit der Funktionsprüfung des vegetativen Nervensystems beschäftigen. Ihnen allen liegt ein 1906 veröffentlichter Bericht von Eppinger u. Hess (9) zugrunde. Sie suchten darin darzutun, dass eine Reihe von Krankheitserscheinungen, die durch keinen pathologisch-anatomischen Befund zu erklären waren, auf anormale Tätigkeit des vegetativen Nervensystems zurückzuführen sei, und zwar sollte die Störung bedingt sein durch pathologisch gesteigerten oder herabgesetzten Tonus einer der beiden Componenten des vegetativen Systems, die sich normalerweise das Gleichgewicht halten und so den physiologischen Tonus eines Organs zustande bringen. Ob im einzelnen Falle Reizung des Sympathicus oder Lähmung des autonomen Systems vorliegt, ist schwer zu entscheiden, da infolge der antagonistischen Wirkungsweise beider Systeme die Reizung des einen Systems in der Wirkung oft der Lähmung des andern gleichkommt.

Zur Prüfung des vegetativen Systems bedienten sich Eppinger u. Hess bestimmter Pharmaka, deren hemmende resp. fördernde Wirkung auf dasselbe bekannt war; die subcutan oder intravenös injiciert die gleiche Wirkung ausübten wie isolierte elektrische Reizung des Vagus oder Sympathicus. Die Erfolgungsorgane des Sympathicus sprechen auf Adrenalin, die des Vagus auf

Pilocarpin gleicherweise wie auf elektrische Reizung an. Adrenalin und Pilocarpin sind also als Reizmittel des vegetativen Nervensystems anzusehen. Dem Pilocarpin entgegen wirkt Atropin, welches das autonome System lähmt; ein den Sympathicus entsprechend beeinflussendes Mittel ist nicht bekannt.

Eppinger u. Hess kamen nach ihren Untersuchungen zu dem Schluss, dass nur Menschen, deren vegetatives Nervensystem an sich reizbarer ist oder sich in einem erhöhten Tonus befindet, auf Adrenalin resp. Pilocarpin und Atropin reagieren. Solche Menschen bezeichneten sie als Vago- resp. Sympathicotoniker, und zwar handelte es sich bei ersteren vorwiegend um jüngere Individuen, während die Sympathicotonie mehr eine Erscheinung des reiferen Alters zu sein scheint. Sie trennten nach ihren Versuchen streng beide Gruppen voneinander und stellten damals den Satz auf, dass alle die Menschen, die auf Adrenalin reagieren, nicht auf Pilocarpin und Atropin ansprechen und umgekehrt. Von dieser Ansicht, die von fast allen späteren Autoren bestritten und auch durch Versuche widerlegt wurde, sind auch sie selbst wieder abgekommen nach ihren, in Gemeinschaft mit Pötzl (27) vorgenommenen Funktionsprüfungen des vegetativen Systems bei Psychosen.

Eppinger u. Hess gaben bei ihren Versuchen 0,001 g Adrenalin resp. Atropin, 0,01 g Pilocarpin (bei Frauen 0,0075 g) subcutan; Adrenalin wurde nach einer vorherigen Gabe von 100 g Dextrose injiciert. Spätere Autoren arbeiteten teils mit denselben, teils mit kleineren Dosen; bei den an Kindern vorgenommenen Versuchen (Eckert (5), Viereck (31)) wurde mit entsprechend geringerer Dosierung gearbeitet. Bauer (1) und nach ihm

Wentges (32) gaben nur 0,005 g Atropin, 0,007 g Pilocarpin und Adrenalin. Faber u. Schon (17) wandten als Maximum die von Eppinger u. Hess bezeichneten Mengen an. Nach ihnen spielt Alter und Geschlecht keine Rolle bei der Wirkungsweise. Bezüglich des Alters stellen sie sich damit in Gegensatz zu den meisten anderen Autoren, die erhöhten Erregungszustand des Vagus vorwiegend bei jüngeren Individuen gefunden haben wollen. Nur Lehmann (21), der sich an Eppinger u. Hess' Versuchsordnung anschloss, erwähnt starke Pilocarpinreaktion bei 14 (von 24) Patienten, die jenseits des 50. Lebensjahres standen. Er nahm Funktionsprüfungen an über 100 Individuen vor, und zwar bei den verschiedensten Kranken, nicht nur bei solchen, bei denen von vornherein ein gestörtes vegetatives Nervensystem anzunehmen war. Auch bei 7 Gesunden fand er ausgeprägte Reaktion, wie er überhaupt aus seinen Resultaten ersah, dass die Stärke der Reaktion durchaus nicht Hand in Hand ging mit den klinischen Symptomen, sich andererseits auch viele Gesunde mit vagotonischen Erscheinungen finden. Dieser Befund wird gestützt durch die von Fein (16) an 100 gesunden Studenten angestellten Experimente.

Hinsichtlich der charakteristischen klinischen Erscheinungen des sogenannten Vago- und Sympathicotonikers verweise ich auf früher erschienene Arbeiten, insbesondere auf die klinische Studie über Vagotonie von Eppinger u. Hess (10). In dieser Abhandlung haben die genannten Verfasser auch einen ganzen Abschnitt dem Zusammenhang zwischen Vagotonie und den innersekretorischen Drüsen gewidmet. Ich erwähne hier nur die gegenseitigen innigen Beziehungen des vegetativen Systems

zu den Organen mit innerer Sekretion, um in einzelnen Fällen später ausführlicher darauf zurückzukommen. Umfassende Darstellungen finden sich bei Biedl (2), Eppinger, Falta u. Rudinger (8), Newburgh, Falta u. Nobel (15) und anderen Autoren.

Es soll zuerst die Allgemeinreaktion bei sämtlichen beobachteten Fällen kurz besprochen, dann das Besondere der einzelnen Fälle ausführlicher abgehandelt werden.

Das gewählte Material setzte sich überwiegend aus Fällen zusammen, bei denen ich nach den klinischen Symptomen erhöhten Tonus des Vagus oder Sympathicus voraussetzen konnte.

Bezüglich Dosierung und sonstiger Versuchsanordnung hielt ich mich im grossen und ganzen an Eppinger und Hess, gab jedoch nur in vereinzelten Fällen Dextrose vor der Adrenalininjektion. Die Dosen nahm ich für beide Geschlechter gleich gross. Ich erweiterte die Versuche, indem ich in einzelnen Fällen auch kombinierte Gaben von Adrenalin und Atropin, resp. Adrenalin und Pilocarpin gab. Die Kranken wurden während zweier der Injektion folgenden Stunden beobachtet, jedoch auch noch später auftretende Erscheinungen, die auf die Wirkung der Injektion zurückzuführen waren, vermerkt.

Stärke der Reaktion ist durch + Zeichen in den einzelnen Fällen angegeben.

\+ bedeutet mässige Reaktion
\++ „ starke „
\+++ „ sehr starke „

Es reagierten von 17 Patienten:

auf Adrenalin 11 { + 7 ; ++ 3 ; +++ 1

auf Pilocarpin 15 { + 10 ; ++ 2 ; +++ 3 }

auf Atropin 9 { + 5 ; ++ 1 ; +++ 0 }

1 Kranker (XIII) sprach allein auf autonomotrope Mittel an; nur dieser wäre also im Sinne von Eppinger und Hess als reiner Vagotoniker aufzufassen. Ein Fall (VII) verhielt sich gegenüber sämtlichen Pharmaka refraktär. Alle anderen reagierten sowohl auf sympathicotrope wie autonomotrope Mittel.

Bei 5 Patienten wurde Adrenalin und Atropin kombiniert gegeben.

Reaktion + 3
+++ 1
— 1

Eine mit Pilocarpin und Adrenalin behandelte Patientin reagierte ++.

Die stärksten Reaktionen fanden sich bei Kranken unter 50 Jahren. Mit zunehmendem Alter war wohl noch eine Wirkung hervorzurufen, jedoch mit wenigen Ausnahmen in auffallend schwächerem Masse. Atropin- und Pilocarpinwirkung gingen nur in der kleineren Anzahl der Fälle Hand in Hand.

Erstaunen muss das geringe Ansprechen auf Atropin überhaupt. Es fand sich, soweit ein Ausschlag vorhanden war, meist nur mässige Trockenheit der Mund- und Nasenschleimhaut, wenig sonstige Nebenerscheinungen. Die Zunahme der Pulsfrequenz war in einigen Fällen sehr stark, blieb in anderen ganz aus, was auch schon von Eppinger und Hess beobachtet wurde. Dreimal stellte sich Irregularität des Pulses ein. Demnach

gelingt es nicht nur, Arhythmien des Pulses durch Atropin zu beseitigen, sondern auch solche hervorzurufen. In einem Fall (XIII) trat verlangsamter Puls auf. Lehmann, der ebenfalls nur geringe Atropinwirkung sah, berichtet von der gleichen Erscheinung, ohne eine Erklärung dafür zu finden. Desgleichen Bauer, der die Beobachtung aber nur nach sehr kleinen Dosen gemacht hat.

Der Blutdruck wies in den weitaus meisten Fällen eine mässige Steigerung auf, sowohl des maximalen wie auch minimalen Druckes. 4 mal (VII, IX, XVI, XVII) kam es zu einem Sinken desselben.

Ueber das Verhalten der Pupillen ist nichts Sicheres auszusagen, da man bei der ständig wechselnden Lichtintensität bezüglich der Grösse leicht Täuschungen ausgesetzt und auch für Stärke und Schnelligkeit der Pupillen-Lichtreaktion kein objektiver Wertmesser vorhanden ist.

Vielleicht gelingt es, durch die von Fleischmann (18) experimentell an Kaninchen gefundene entgiftende Wirkung des Blutserums auf das Atropin, der Ursache der geringen Atropinwirkung überhaupt einen Schritt näher zu kommen. Das atropin-entgiftende Vermögen eines Blutes oder Blutserums ging völlig parallel mit der Atropinempfindlichkeit (am Vagus geprüft) der betreffenden Tiere. Doch lässt Fleischmann die Frage offen, ob auch das menschliche Serum diese entgiftende Fähigkeit besitzt.

Nach Pilocarpin waren die Erscheinungen in der Mehrzahl der Fälle ausgesprochener. Der Puls verhielt sich wechselnd, wurde jedoch gewöhnlich, mitunter nach anfänglicher Verlangsamung frequenter.

Fall XIII wies auch nach Pilocarpin Pulsverlangsamung auf. Zu letzterer kommt es, wie von allen Autoren einstimmig berichtet wird, nur selten, während Pilocarpin bei Tieren stets verlangsamten Puls hervorruft. (Lehmann.) Nach Eppinger und Hess und Eckert (5) wird der Puls kaum merklich durch Pilocarpin beeinflusst. Es scheint also der Herzvagus des Menschen eine Sonderstellung einzunehmen. Faber und Schon, die an sich von stärkeren Reaktionen als frühere Untersucher berichten, Bauer, Lehmann haben auffällige Pulssteigerung nach Pilocarpin gesehen. Letzterer erklärt sich dies Phänomen, das er nur in seltenen Fällen fand, und zwar nur kombiniert mit sonstiger starker Pilocarpinreaktion, durch Angstgefühl, Schmerzen usw. bei sensiblen Menschen. Dem ist entgegenzuhalten, dass bei meinen Untersuchungen die Störung des subjektiven Befindens durchaus nicht korrespondierte mit der Höhe des Pulses.

Die Salivation und Schweissabsonderung war in einzelnen Fällen sehr stark (Speichel bis 300 ccm). Lehmann gibt an, nur in 2 von 100 Fällen Speichel ohne Schweisssekretion bekommen zu haben, umgekehrt nie. Auch Bauer fand häufiger Salivation als Schweiss. Ich konnte 3 mal Speichel ohne Schweisssekretion, aber auch 3 mal Schweissausbruch ohne vermehrte Speichelsekretion erzielen. Die Salivation ging dem Schweissausbruch zeitlich meist voran oder setzte mit ihm synchron ein. Gleicherzeit rötete sich gewöhnlich die Haut, der Dermographismus nahm zu. Demnach kommt es durch Pilocarpin infolge Reizung der Vasodilatatoren, die sich in ihren Funktionen ähnlich dem Herzvagus verhalten, zu einer Erschlaffung der peripheren Gefässe.

Stark ausgeprägter Dermographismus, vorwiegend bei nervösen Individuen zu finden, ist als Zeichen erhöhter Reizbarkeit der zum autonomen System gehörenden Dilatatoren anzusehen. — Soweit unsere bisherigen Kenntnisse reichen, werden die Schweissdrüsen der Haut nur vom sympathischen System innerviert. Nach Diedens (4) Studien über die Innervation der Schweissdrüsen treten die schweisserregenden Fasern durch die vordere Wurzel, verlassen den Spinalnerv durch den Ramus comm. alb., ziehen zum Grenzstrang des Sympathicus und gehen im Ramus comm. gris. zum peripheren Nerven. Obwohl die Schweissdrüsen der anatomischen und physiologischen Analyse zufolge nur von sympathischen Nerven versorgt werden, reagieren die in ihnen gelegenen Nervenendapparate pharmakologisch so wie autonome. Diese Erfahrung und die beständigen, rasch aufeinander folgenden feinen Schwankungen der Schweisssekretion veranlassen Dieden zu der Vermutung einer antagonistischen Innervation. Nur so wäre auch die Pilocarpinwirkung zu verstehen, die auf rein mechanischem Wege mit der Annahme eines durch Hyperaemie gesetzten Reizes nicht erklärt werden kann. Denn durchschneidet man die Nerven, so ist durch Pilocarpin auch keine Schweisssekretion mehr auslösbar.

Ueber die Innervation der Speicheldrüsen gehen die Anschauungen noch immer auseinander. Mit Sicherheit lässt sich sagen, dass es bei jeder Irritation der Chorda tympani zur Abscheidung eines dünnflüssigen, an Bestandteilen armen Speichels kommt, der dem nach Philocarpin sezernierten gleicht.

Ueber das Verhalten des Blutdruckes nach Pilocarpin ist nichts Bestimmtes auszusagen. Keinesfalls

kam es aber, wie Heinz angibt, stets zu einem Sinken des Druckes.

5 mal zeigte sich stärkere Störung des Allgemeinbefindens, das sich bis zu sichtlichem Unbehagen und Beschwerden (quälender Urindrang, Brennen in der Harnröhre, Leib- und Magenschmerzen, Erbrechen, Durchfall) steigern konnte. Die Wirkung, die durchschnittlich nach $1^1/_2-2$ Stunden abgeklungen war, hielt in einzelnen Fällen bis 4 Stunden und länger an.

Hingegen bewirkte Adrenalin eine sehr viel kürzere Wirkungsdauer. Die Reaktion war meist 20—30 Minuten nach erfolgter Injektion auf der Höhe, nach $1-1^1/_2$ Stunden völlig abgeklungen. Zu Blutdrucksteigerung kam es in der Mehrzahl der Fälle, und zwar zeigte sich eine für die Adrenalin-Blutdrucksteigerung charakteristische Erweiterung der Pulsamplitude, die nicht nur durch Steigerung des maximalen, sondern auch durch Sinken des minimalen Druckes bedingt ist. Auch Bauer fand die Zunahme des systolischen Druckes ebenso konstant wie die Abnahme des diastolischen. Seiner Meinung nach kann letztere nur auf Vasodilatation im untersuchten Gefässbezirk zurückzuführen sein. Die Zunahme des systolischen Druckes kann in den Fällen, wo es gleicherzeit zur Abnahme des diastolischen kam, unmöglich auf Vasokonstriktion, sondern nur auf verstärkte Herzarbeit bezogen werden.

Faber u. Schon bekamen nach Adrenalin eine Erhöhung des Blutdrucks, die bei der Hälfte ihrer Patienten 30% und mehr des anfänglichen Druckes betrug. Der Höhepunkt war meist schon nach 5 Min. erreicht, mit welchem Befund der meine nicht übereinstimmt, da ich das Maximum der Steigerung erst 15—20 Min. nach

der Injektion feststellen konnte. Auch Falta, Newburgh u. Nobel haben nur in wenigen Fällen die Blutdrucksteigerung vermisst. Bauer fand die Blutdrucksteigerung weniger häufig als die Pulsbeschleunigung.

Nach früheren Befunden von Weiss, Harris, Ehrmann (6) schien Adrenalin noch nach Absinken der Blutdrucksteigerung im Blut zu zirkulieren. Das Abklingen der Wirkung wurde durch die Ermüdung der Vasoconstriktoren erklärt. Neuere Versuche erweisen, dass die Zerstörung des Adrenalins im Warmblütlerorganismus mit dem Abklingen der Blutdrucksteigerung parallel geht. (Fleischmann.) Trendelenburg wirft die Frage auf, ob es sich hierbei um eine Zerstörung in den giftempfindlichen Zellen der Gefässwand handele.

Zunahme der Pulszahl um 20 und darüber zeigte sich etwa in der Hälfte der Fälle, wobei sich ein gewisser Parallelismus in der Steigerung von Blutdruck und Puls geltend machte. Bauer, mit dessen Resultaten die meinen sonst im wesentlichen übereinstimmen, berichtet von einem gegensätzlichen Verhalten von Puls und Blutdruck. Bei 5 Patienten kam es zu Irregularität; ebenso konnte ich 2 mal (X, XVI) Verlangsamung des Pulses beobachten, und zwar im wesentlichen bei Individuen von überwiegend vagotonischem Charakter. Nach Biedl tritt die Wirkung des Adrenalins auf das Herz nur dann rein in Erscheinung, wenn der Vagus gelähmt wird. Bei intakten Vagis überwiegt zuweilen die Verlangsamung des Herzschlags, welche zunächst als Folge des erhöhten arteriellen Blutdrucks, als eine durch den hohen Druck ausgelöste centrale und vielleicht auch periphere Vagusreizung zu betrachten ist. Jedoch beseitigt auch die Durchtrennung der Vagi nicht voll-

kommen die Tendenz zu verlangsamter Schlagfolge. Die Steigerung des Venendrucks, die Unmöglichkeit der vollkommenen Entleerung des Ventrikels gegen den hohen Druck erklärt zur Genüge die Pulsverlangsamung und die zuweilen auftretende Arhythmie.

Die sonstigen, durch Adrenalin hervorgerufenen Erscheinungen (Kopfschmerzen, Aufregung, grosse Müdigkeit, Uebelkeit, Erbrechen usw.) sind teils noch physiologischer, teils schon toxischer Art. Bei manchen vorwiegend sympathicotonischen Menschen kommt es zur Steigerung der Sehnenreflexe, zuweilen tritt das Fascialisphänomen auf. Tremor findet sich häufig, und zwar von feinschlägiger, vibratorischer Art. Da die galvanische und faradische Erregbarkeit der Nerven und Muskeln vor und nach der Adrenalininjektion qualitativ und quantitativ gleich bleibt, so ist eine periphere Ursache des Tremors zum mindesten unwahrscheinlich. In Analogie mit der central durch Reizung der spinalen Reflexcentren bedingten Steigerung der Reflexe sieht Bauer auch den Tremor als central bedingt an. Dabei bleibt die Frage der Lokalisation, ob es sich event. um Störung irgendwelcher subcorticaler Centren handelt, vorerst offen.

Die mannigfachen Wirkungen des Adrenalins können bei demselben Individuum weit dissociieren, denn der von Adrenalin gesetzten Erregung in den einzelnen Abschnitten des sympathischen Systems kann verschieden starke Hemmung entgegentreten, oder die Erfolgsorgane sympathischer Nerven können in verschiedenen Abschnitten verschieden erregbar sein. Hiermit werden schon die Beziehungen der Konstitution zur Ueberfunktion gestreift. (Falta, Newburgh u. Nobel.)

I. A. B. Diabetes.

17 jähr. Arbeiterin. Familienanamnese bietet nichts Besonderes. Patientin will immer sehr zart und etwas „nervös“ gewesen sein. Früher nie ernstlich krank. Seit etwa drei Wochen Schwächegefühl, starker Durst, Schmerzen im Rücken. Noch keine Menses.

Befund: zartes blasses Mädchen in reduziertem Kräfte- und Ernährungszustand. Kariöse Zähne. Lidschwirren. Normale Reflexe. Innere Organe o. B.

Blutdruck $^{110}/_{95}$, Pupillen weit. In den ersten Wochen durchschnittliche tägliche Zuckerausscheidung 80—90 g. Starke Acidosis. Z. Z. der Injektionen seit einer Woche zuckerfrei; keine Acidosis.

Adrenalin ++
Atropin +
Pilocarpin +
Adrenalin und Atropin +

II. B. Diabetes.

44 jähr. Arbeiter. Keine hereditäre Belastung. Mit 17 Jahren Hüftgelenksentzündung (R), seitdem Versteifung desselben. Zuckerkrank seit $1^1/_4$ Jahren (bis 8% S). In letzter Zeit Zunahme der Zuckerausscheidung.

Befund: elender Mann in reduziertem Ernährungszustand. Innere Organe o. B. Starke Acidosis. Durchschnittlich tägliche Zuckerausscheidung 33—34 g. Normale Reflexe. Pupillen weit. Blutdruck $^{115}/_{88}$. Neigung zu Durchfällen.

Adrenalin +++
Atropin +
Pilocarpin +
Adrenalin und Atropin +++
Adrenalinmydriasis —

III. F. Diabetes.

49 jähr. Lackierer. Keine hereditäre Belastung. Mit 20 Jahren Typhus. Ab und zu Erscheinungen von Bleikrankheit (Kopfschmerzen, unregelmässiger Stuhlgang).

Seit April 1914 zuckerkrank (damals Zuckerausscheidung bis 100 g, starke Acidosis). Nach Krankenhausbehandlung Besserung. In letzter Zeit wieder Verschlechterung des Zustandes.

Befund: sehr elender Mann in reduziertem Ernährungszustand. Innere Organe o. B. Mässige Acidosis. Durchschnittlich tägliche Zuckerausscheidung 55—60 g.

Adrenalin +
Atropin +
Pilocarpin ++
Adrenalin und Atropin —
Adrenalinmydriasis —

IV. Br. Diabetes.

45 jähr. Schauspielerin. Keine hereditäre Belastung. Als Kind Scharlach. Mit $10^1/_2$ Jahren erste Menses; letzte vor 6 Jahren. Seit 4 Jahren zuckerkrank. Bei Beginn der Erkrankung bis 8% Zucker. Grosse Mattigkeit, Haarausfall, Hautjucken. Nach einer Karlsbader Kur zuckerfrei. 1915 trug Pat. bei einem Wohnungsbrand Brandwunden und Rauchvergiftung davon. Seit 1916 Husten, Auswurf (angeblich zuweilen blutig). Seit 3 Monaten Fluor ex vagina, Schmerzen in der linken Leistengegend. In letzter Zeit wieder zunehmende Zuckerausscheidung.

Befund: kleine Frau, schmächtig, mit schlecht entwickelter Muskulatur, fehlendem Fettpolster. Gesicht gerötet. Mässige Unterschenkelödeme. Alveolarpyorrhoe. Haut schmutzigbraun. Reflexe schwach. Paraesthesien an Händen und Füssen. Ständiger Rededrang. Schreckhaftigkeit. Fac. — Ueber der rechten Lungenspitze Schallverkürzung und Crepitieren. Pupillen eng, different RL, reagierend. Blutdruck $^{160}/_{85}$. Blut: 1% Eosinophile. Durchschnittlich tägliche Zuckerausscheidung 45—50 g. Keine Acidosis.

Adrenalin +

Atropin —
Pilocarpin +
Adrenalin und Atropin +
Adrenalinmydriasis —

V. M. Diabetes.

17jähr. Schüler. Keine hereditäre Belastung. Kinderkrankheiten: Masern, Scharlach, Diphtherie. Seit 1 Jahr zuckerkrank. Allgemeine Schwäche, Abmagerung. Sonst keine Beschwerden.

Befund: kräftig gebaut und entwickelt. Gesunde Farben. Innere Organe o. B. Acetongeruch. Pupillen weit. Lidschwirren. Blutdruck $^{90}/_{75}$. Reflexe normal. Blut: 2% Eosinophile. Durchschnittliche tägliche Zuckerausscheidung 60—65 g.

Adrenalin ++
Atropin +
Pilocarpin +
Adrenalin und Atropin +
Adrenalinmydriasis —

VI. K. Diabetes.

15jähr. Laufbursche. Vater potator. Ein Bruder an Geisteskrankheit gestorben. Seit 3 Jahren zuckerkrank. Hunger, Durst, Abmagerung.

Befund: schwächlicher, schlecht entwickelter Junge. Schlaffe trockene Haut. Starker Acetongeruch. Innere Organe o. B. Blutdruck $^{105}/_{53}$. Pupillen weit. Blut 4% Eosinophile. Leichte Acidosis.

Adrenalin +
Atropin +
Pilocarpin +
Adrenalinmydriasis —

Es handelte sich bei allen 6 Fällen um mittelschwere mit mehr oder minder starker Acidosis. 4 Fälle (I, II, V, VI) zeigten starke Adrenalinreaktion, 2 (II, III) nur mässigen Ausschlag. In Fall I wurden die Versuche

im aglykosurischen, bei allen anderen im glykosurischen Stadium vorgenommen, wobei sich das schon von Newburgh, Falta und Nobel beobachtete verschiedene Verhalten der aglykosurischen und glykosurischen Diabetiker zeigte. Fall I wies trotz starker Allgemeinreaktion nach Adrenalin nur minimale Zuckerausscheidung 0,5 g auf (während in der glykosurischen Zeit die tägliche Ausscheidung 80–90 g betrug). In den Fällen II, IV, V kam es zu deutlichem, teils stärkerem, teils weniger starkem Anstieg der Zuckerausscheidung. Fall VI reagierte paradox: die Zuckerausscheidung war gegenüber derjenigen der vorangehenden Tage auffallend vermindert. Während sonst schon 2–3 Stunden nach der Injektion die Adrenalinwirkung auf die Zuckerausscheidung deutlich sichtbar ist, zeigte sich hier erst am Tage nach der Injektion Zuckervermehrung im Urin. Da die Harnausscheidung der Zuckerausscheidung parallel ging, also auch erst am nächsten Tage einen Anstieg zeigte, könnte man an eine ungewöhnliche Wirkung auf die Nierengefässe oder aber die sezernierenden Zellen selbst denken, wofern man die Spätwirkung nicht auf verlangsamte Resorption zurückführen will. Gegen letzteres sprachen aber die unmittelbar nach der Injektion einsetzenden Allgemeinwirkungen.

Die Urinvermehrung war in der Mehrzahl der Fälle nur eine mässige; auch bestand keine Uebereinstimmung in der Vermehrung der Zucker- und Harnausscheidung, sonst wäre daran zu denken, die Steigerung der Zuckerausscheidung auf gesteigerte Diurese zurückzuführen. Gegen diese Ansicht verhalten sich Falta, Newburgh und Nobel durchaus ablehnend, gestützt auf ihre Erfahrungen mit Pituitrinum, das bei Diabetikern Steige-

rung der Diurese ohne Beeinflussung der Zuckerausscheidung hervorrief. Andererseits gibt es auch Diabetiker, die auf Adrenalin mit deutlichem Zuckeranstieg antworten, ohne doch eine höhere Diurese aufzuweisen. (Fall V.) Es besteht also Dissociation zwischen diuretischer und glykosurischer Adrenalinwirkung. Die oben genannten Autoren erklären sich das Zustandekommen der gerade bei Diabetikern so oft beobachteten Diuresesteigerung durch Mitbeteiligung des chromaffinen Systems, von der Ansicht ausgehend, dass auch die bei interstitieller Nephritis auftretende starke Diurese auf Ueberfunktion desselben zurückzuführen sei, was von Neusser, Wiesel durch den Befund einer deutlichen Hyperplasie des chromaffinen Systems bei Nierenerkrankungen bestätigt wird.

Besonderes Interesse bietet die Empfindlichkeit der Diabetiker gegen autonomotrope Pharmaka. Sucht man doch mit ihrer Hilfe festzustellen, wie weit in den einzelnen Diabetesfällen die Toleranzbreite für Kohlehydrate von der Funktion des Pankreas abhängt. Nach bisher ausgeführten Untersuchungen (Falta, Newburgh u. Nobel, Riedel, Thiroloix, Pflüger) besteht die Annahme, dass der Aufbau der Kohlehydrate in der Leber im wesentlichen vom Pankreas beherrscht wird. Doch macht Falta (13, 14) in einer anderen Arbeit die Einschränkung, dass eine Erkrankung des Pankreas oder selbst nur eine mit unseren Methoden gegenwärtig noch nicht nachweisbare Funktionsstörung desselben nicht die alleinige Ursache der genuinen diabetischen Stoffwechselstörung sein könne; man müsse die Existenz mehrerer diabetogenetischer Organe annehmen und event. nach deren Funktionsanomalie fahnden. Denn der experi-

mentell erzeugte Pankreasdiabetes unterscheidet sich von dem genuinen menschlichen Diabetes, indem bei letzterem die Herabsetzung der Toleranzgrenze für Kohlehydrate nicht passiv, sondern im wesentlichen aktiv bedingt ist, d. h. durch stärkere Mobilisierung der Kohlehydrate in der Leber, nicht so sehr durch herabgesetzte Kohlehydratverbrennung. Die absolute Kohlehydratmobilisierung steht ganz im Vordergrund der Erscheinung. Die innere Funktion des Pankreas mag primär oder secundär insufficient sein, so ist sie doch niemals ganz ausgeschaltet. Angenommen, die Tätigkeit des Pankreas sei herabgesetzt, so fällt damit ein Teil der Hemmung einerseits auf das chromaffine System, andererseits auf die Thyreoidea fort: das chromaffine System wird dann mit konsekutiver übermässiger und überstürzter Kohlehydratmobilisierung antworten. Abbau und Assimilation der Kohlehydrate kann dem nicht Schritt halten, — so muss es zur Hyperglykaemie und folgender Glykosurie kommen. Erwähnen möchte ich hier noch die Hypothese einer Regulierung der Zuckerdichtigkeit der Niere durch das Pankreashormon. —

Es wäre somit zu erwarten, dass, bei vorausgesetzter Schwäche der Pankreasfunktion, Atropin, indem es die Funktion noch weiter herabsetzt, verstärkte Zuckerausscheidung hervorrufen, Pilocarpin dagegen durch Anregung der inneren Sekretionstätigkeit des Pankreas beim Diabetes die Zuckerausscheidung günstig beeinflussen müsste. Falta, Newburgh u. Nobel sahen in den Diabetesfällen, wo es zu deutlicher Steigerung der Zuckerausscheidung nach Adrenalin kam, auch Beeinflussung derselben durch Pilocarpin. In 2 Fällen haben sie Adrenalinglykosurie durch Vorbehandlung mit Pilocarpin

verhindert; bei anderen wieder gelang dieser Versuch nicht. Zuweilen glückt es auch, bei nicht diabetischen Individuen, bei denen Adrenalin keine glykosurische Wirkung hat, nach vorherigen Atropingaben Glykosurie zu erzeugen. Biedl will durch Pilocarpin die Adrenalinglykosurie völlig unterdrückt haben; auch Ehrmann und Senator berichten von wirksamer Beeinflussung des Adrenalindiabetes durch Pilocarpin. Welche Rolle das Atropin beim Kohlehydratstoffwechsel im menschlichen Körper spielen kann, zeigt ein Aufsatz Raphaëls (28) über Glykosurie nach Atropinvergiftung. In dem geschilderten Fall wurde in den 12 Stunden, die der Ausscheidung des zuckerhaltigen Urins vorangingen, keine Nahrung aufgenommen, so dass die spontane Glykosurie nur auf die Atropinwirkung zurückgeführt werden konnte. Allerdings zeigte Patient grosse Intoleranz gegen Traubenzucker.

Von den 6 von mir sowohl mit Atropin wie Pilocarpin behandelten Patienten, denen täglich die annähernd gleiche Menge an Kohlehydraten und Fett zugeführt wurde, reagierten mit vermehrter resp. verminderter Zuckerausscheidung 4 auf Atropin, 5 auf Pilocarpin. Bei I—III war deutliche Vermehrung der Saccharum-Ausscheidung gegenüber der vorangehenden Tage zu konstatieren. Fall IV reagierte paradox mit Verminderung des Zuckergehalts und wies erst am Tage nach der Injektion eine Steigerung auf. Zu deutlichem Absinken des Saccharum nach Pilocarpin kam es in Fall II, III, V; das Resultat von Fall IV war nicht eindeutig. Fall VI reagierte (bei wiederholten Injektionen) mit anfänglicher Steigerung und allmähligem Absinken der Zuckerausscheidung. Gleichzeitig kam es in der Mehrzahl der

auf Pilocarpin ansprechenden Fälle zu verstärkter Acidosis resp. erneutem Auftreten derselben. Gewöhnlich war in den der Injektion folgenden 24 Stunden die Zuckerausscheidung nur wenig oder gar nicht gegenüber der der Vortage verändert und ging erst in den folgenden Tagen sichtbar herab. Dies lässt sich erklären durch den noch im Blute pathologisch vermehrt vorhandenen Zucker, nach dessen Ausscheidung erst die herabgesetzte Mobilisierung wie auch gesteigerte Verbrennung der Kohlehydrate sich manifestieren konnte.

Auffällig war das Verhalten der Acetessigsäure resp. des Acetons. Auch Patienten, deren Urin tagelang keine Eisenchlorid- oder Legalsche Reaktion mehr gegeben hatte, wiesen schon nach der ersten Pilocarpininjektion wieder Acidosis auf. Eine Erklärung für diese Erscheinung lässt sich nach dem heutigen Stande der Wissenschaft nicht geben.

Adrenalin und Atropin kombiniert gegeben entsprach in seiner Wirkung nicht der gesetzten Erwartung; beide Componenten wirken bezüglich der Zuckerausscheidung nach der gleichen Richtung hin, es müsste somit, entsprechend dem Gesetz der Kräfteaddition, eine potenzierte Adrenalinwirkung eintreten. Fall I (aglykosurisch) blieb völlig zuckerfrei, trotzdem der Urin nach Adrenalin, wie auch Atropin allein Zucker, wenn auch nur in Spuren aufgewiesen hatte. In keinem der Fälle war gegenüber der Zuckerausscheidung nach alleiniger Adrenalinwirksamkeit Steigerung des Saccharum nachweisbar, selbst nicht in Fall II, bei dem die Allgemeinwirkung einer verstärkten Adrenalinwirkung gleichkam. Fall IV zeigte erst am Tage nach der Injektion stärkeren

Zuckergehalt, vielleicht analog den oben erwähnten späten Adrenalinwirkungen.

Mit einigen Worten sei noch der mydriatischen Wirkung des Adrenalins gedacht, die sich zufolge vieler Autoren in Diabetesfällen häufig finden soll. Falta, Newburgh u. Nobel geben an, dass die Reaktion auch im aglykosurischen Stadium positiv ausfallen kann, und zwar handelt es sich dann im wesentlichen um die Fälle, die auch aglykosurisch auf Adrenalin mit starker Zuckerausscheidung antworten. Ein Parallelismus zum Grade der Glykosurie oder zur Acidosis besteht nicht. (Biedl.)

Die oben besprochenen Diabetesfälle geben sämtlich negative Reaktion.

VII. S. Struma. (Morbus Basedow?)

36 jähr. Frau. Keine hereditäre Belastung. 3 Partus. Periode regelmässig. Während und seit der letzten Gravidität Nierenentzündung. Patientin ist seit 5 Jahren wegen Basedow in Behandlung. Sie will, so lange sie denken kann, einen dicken Hals und etwas „vorstehende" Augen gehabt haben. Beides ging angeblich nach Behandlung mit Moebius Antithyreoidin hin zurück.

Befund: sehr blasse Frau in stark reduziertem Ernährungszustand. Dicht oberhalb der Fossa jugularis, etwas nach links reichend, walnussgrosse, weiche, verschiebliche Geschwulst ohne Pulsation. Flacher Thorax. Rechtsseitige Skoliose. Am Herzen leises praesystolisches Geräusch. Puls sehr labil (80—130). Blutdruck $^{137}/_{88}$, Augen: leichte Protrusio bulbi; Anisokorie (L > R). Graefesymptom + Lidschwirren. Kein Tremor. Häufig Herzklopfen. Leichte Erregbarkeit.

Adrenalin +
Atropin —
Pilocarpin —
Adrenalinmydriasis —

VIII. A. B. Morbus Basedow.

30 jähr. Arbeiterin. Vater Magenkrebs gest. Eine Schwester lungenkrank. Ein Onkel nervenkrank. Kinderkrankheiten: Masern, Dyphtherie. Mit 15 Jahren Menses; anfangs stets regelmässig. Mit 16 Jahren bemerkte Patientin ein Dickwerden des Halses; auch hatte sie ein Gefühl, als ob ihr „die Augen aus dem Kopfe träten". Der Hals wurde immer stärker; es kam zu Atembeschwerden, die sich bis zu Erstickungsgefühlen steigerten. Mit 18 J. Strumektomie. Seit der Zeit unregelmässige Periode. Nach der Operation anfangs Wohlbefinden. Etwa ein halbes Jahr später zeigten sich nervöse Erscheinungen: leichte Erregbarkeit, Neigung zum Weinen. Seit 5—6 Monaten ist der Hals wieder geschwollen. Starke Abmagerung. In letzter Zeit bröckeln die Zähne ab.

Befund: gracil gebautes Mädchen in schlechtem Ernährungszustande. Alte Operationsnarbe (nach Strumektomie) am Halse. Vergrösserung beider Schilddrüsenlappen bis Taubeneigrösse, besonders links Pulsation. Leichte Oedeme beider Beine. Innere Organe o. B. Pupillen weit, zuweilen different. Korany schwach, + Pulsus irregularis respiratorius (70—110). Blutdruck $^{108}/_{62}$.

Nervensystem: Reflexe lebhaft, Fac. ?, Lidschwirren, Tremor manuum der Zunge. Psychopath. Zustände (Melancholie); häufig Hitzegefühl und Schweissausbruch. Nach Aufregungen Fieber. Dermographie + Haare gehen stark aus, Nägel brechen ab. Zähne weich, z. T. abgebröckelt.

Adrenalin +
Atropin —
Pilocarpin ++
Aerenalinmydriasis + (bes. L.)

Beide Fälle wiesen charakteristische Basedowsymptome auf, Fall 7 allerdings in abgeschwächtem Masse. Die Allgemeinerscheinungen des Morbus Basedow waren

bei ihm weniger ausgesprochen, doch zeigte er neben Tachycardie mit leichter Protrusio bulbi einen positiven Graefe. Die Struma war nur klein. In Fall 8 fehlte zur Trias der Exophtalmus, resp. Protrusio bulbi; die Tachycardie trat zeitweilig auf. Graefe, Stellwag, Möbius waren nicht vorhanden, jedoch fanden sich ausgeprägte nervöse Symptome: lebhafte Reflexe, zeitweilige Temperatursteigerungen (letztere von Stern besonders bei Frauen als Frühsymptom des Basedow beobachtet).

Ueber die Genese des Basedow und seine Beziehungen zum Nervensystem gehen noch heute die Ansichten auseinander. Doch neigen sich die meisten Untersucher jetzt der neurothyreogenen Theorie zu. Nach Biedl ist der Basedow durch eine Ueberflutung des Organismus mit Schilddrüsenstoffen bedingt, die eine elektive Wirkung im Sinne einer Erregung oder Erregbarkeitssteigerung auf das vegetative System in seinem sympathischen und zum Teil auch in seinem autonomen Teil entfalten und auch die Tätigkeit anderer, mit der Schilddrüse in Beziehung stehender innersekretorischer Organe (Thymus, Hypophyse, Nebenniere) beeinflussen. Die Innervationsverhältnisse der Schilddrüse weisen auf die Möglichkeit hin, dass die Sekretionsanomalie in einer primären Erkrankung der Sekretionsnerven der Schilddrüse, des Sympathicus und seiner Ursprungsgebiete im Nervensystem zu suchen, womit die Wege für eine neurothyreogene Theorie geebnet sind, und zwar im wesentlichen für eine sympathicothyreogene. Für die Rolle, die dem Sympathicus beim Zustandekommen der Krankheit zugeschrieben wird, spricht auch die Annahme von im Hals-Sympathicus verlaufenden gefässerweiternden Nerven für die Schilddrüse. Bei erhöhtem Erregungs-

zustand des Sympathicus kommt es demnach zu verstärkter Blutfüllung der Thyreoidea, dadurch Wachstumsreiz und Vermehrung des Drüsenparenchyms. Die Folge wäre ein Hyperthyreoidismus mit allen seinen Erscheinungen. Die gesamten Symptome des Basedow, die auf Aenderung in der Tätigkeit des Nervensystems überhaupt schliessen lassen, haben Eppinger u. Hess auf vermehrten Tonus einer der beiden Componenten des vegetativen Systems zurückzuführen versucht. Für die Augensymptome ergab sich keine eindeutige Erklärung. Schon Claude Bernard hatte durch starke Reizung des Hals-Sympathicus ein Hervortreten der Augen bewirken können. Eppinger u. Hess führen diese Erscheinung, von ihnen als Protrusio bulbi bezeichnet, auf eine Kontraktion des Landström'schen Muskels zurück; nach Tierexperimenten muss geschlossen werden, dass dieser Muskel sympathisch innerviert wird. Die Protrusio bulbi kann Exophtalmus, d. Erweiterung der Lidspalte durch Kontraktion des Levator palpebrarum nach sich ziehen. Doch kann Protrusio ohne Exophtalmus und umgekehrt bestehen. Da bei totaler Oculomotorius-Lähmung Ptosis eintritt, so schliessen Eppinger u. Hess daraus, dass es sich beim Exophtalmus um einen Reizzustand des autonomen Systems handelt. Für das Graefe-Symptom suchen sie die Erklärung in dem Mangel einer Synergie zwischen der Bewegung des Bulbus und des oberen Lids. Da auch bei der Bewegung des letzteren der autonom innervierte Levator palpebrarum beteiligt ist, vermuten sie auch hier einen Reizzustand des autonomen Systems. Auffallend erscheint dabei, dass der Reizzustand der zum Zustandekommen von Exophtalmus und Protrusio führen soll,

ein dauernder sein müsste, was den Anschauungen über pathologische Vorgänge widerspricht; es können nicht Reizungen gewisser Nervenbezirke persistieren, ohne allmählich in Lähmungen überzugehen.

Die Herzerscheinungen beim Basedow sind am schwersten zu deuten. Die Tachycardie muss als chronotrope Funktionsstörung aufgefasst werden. Gerade die Tachycardie gilt den meisten Autoren als Beweis erhöhter Labilität des Sympathicus. Doch berichtet Müller (24), bei Basedow-Kranken völlig degenerierte Vagusäste des Herzens gefunden zu haben, während jede anatomische Veränderung des Grenzstranges fehlte. Dies sieht er als beweisend dafür an, dass im Verlauf des Basedow der Reizzustand in Lähmung übergehen kann, dass ursprünglich autonome Reizungen in späteren Stadien klinisch den Eindruck eines erhöhten Sympathicotonus erwecken können.

Das Verhalten des Blutdrucks ist verschieden. Im allgemeinen gehört der gesteigerte Blutdruck nicht zum klinischen Bilde des Basedow. Doch findet sich allem Anschein nach vermehrter Adrenalingehalt des Blutes. (Biedl.) Nach Bröcking und Trendelenburg kommt beim echten Basedow Erhöhung des Adrenalingehalts auf die 2—4fache Menge der Norm vor. Von den von mir untersuchten Fällen zeigte der eine (Fall VIII) normalen, der andere (Fall VII) etwas erhöhten Blutdruck.

Die Erscheinungen, die auf Reizung des autonomen Systems hindeuten, sprechen gegen die Annahme einer alleinigen Mitbeteiligung des Sympathicus. Danach wäre die Vermutung gerechtfertigt, dass die Schilddrüse Substanzen produziert, die sowohl auf das autonome System wie auf den Sympathicus wirken. Der Gedanke

war naheliegend, dass das Schilddrüsensekret kein einheitliches sei. Die Annahme eines polyvalenten Sekrets würde in befriedigender Weise erklären, warum die Syndrome, die wir als Folge des Hyperthyreoidismus aufzufassen gewohnt sind, grosse Verschiedenheiten zeigen, können (Eppinger, Falta u. Rudinger (8). Auch Kraus postulierte früher die Polyvalenz des Schilddrüsensekrets; doch ergab sich, dass nach Exstirpation der Schilddrüse ein ausgesprochener vagotonischer Zustand zurückblieb, was darauf hinwies, dass unter gewöhnlichen Umständen die sympathicotrope Componente überwiegt.

In den Fällen, wo die Erscheinungen von seiten des autonomen Systems das Krankheitsbild beherrschen, könnte man vielleicht annehmen, dass in der erkrankten Schilddrüse in erster Linie Stoffe überreichlich produziert werden, die im autonomen System ihren Angriffspunkt finden; welche Tatsache leichtlich im Sinne des Dysthyreoidismus gedeutet werden könnte. Eppinger u. Hess unterscheiden demzufolge sympathische und vagotonische Formen des Basedow; erstere sollen mehr zu Temperatursteigerungen neigen. Im Gros der Fälle von schwerem Basedow ist von ihnen meist Kombination von Vago- und Sympathicotonie beobachtet worden. Rein vagotonische Fälle verhalten sich unempfindlich gegen Adrenalin. Daraus folgern sie, dass bei Vagotonikern im Verlauf eines Basedow sympathische Reize keinen günstigen Angriffspunkt finden, während die vagotropen ausserordentlich leicht zur Entwicklung kommen und um so mehr in den Vordergrund treten können. Sollte sich diese Vermutung bestätigen, so müssten alle Basedowfälle, die Erscheinungen von

Reizen im gesamten vegetativen System darbieten, sowohl für Sympathico- als auch vagotrope Reize empfänglich sein.

Hostlivy hält die Erregung des sympathischen Systems für das Primäre, die secundäre vagische Hypertonisation für Compensations-Erscheinung. Er unterscheidet 3 Formen von Basedow oder richtiger von Thyreotoxikosen: eine sympaticotonische, eine vagotonische und eine gemischte. Bei der letzteren können sich vagotonische und sympathicotonische Einflüsse das Gleichgewicht halten, weshalb keine oder nur geringe Symptome des Hyperthyreoidismus vorhanden sind. Nach Pötzl, Eppinger u. Hess gehen die reinen Formen niemals, die gemischten stets mit psycho-pathologischen Erscheinungen einher.

Chvostek betont das konstitutionelle Moment in der Pathogenese des Basedow. Gewöhnlich sind schon in der Ascendenz der Kranken eine Reihe von Momenten anzutreffen, die für degenerative Erkrankung des Nervensystems sprechen. Stern sieht in der Verquickung eines Basedow mit neuropathischer Anlage einen so wesentlichen Umstand, dass er darauf seine Einteilung der verschiedenen Krankheitsbilder gründet. Es reagieren neurasthenische und nervös belastete Individuen anders auf den Hyperthyreoidismus als vorher Nervengesunde. Die grosse Mannigfaltigkeit der hyperthyreoigenen Syndrome, ja selbst paradoxe Reaktionen berechtigen in keiner Weise zur Annahme des Dysthyreoidismus, sondern es ist im wesentlichen die Anlage, auf welche die Ueberfunktion einwirkt, hierfür verantwortlich zu machen.

Andere Autoren wie Kraus, Blum (3) verlassen

völlig den Boden der neurogenen Theorie. Ersterer gelangt, auf seinem neuen Färbeverfahren fussend, zu dem Schlusse, dass der Schwerpunkt der Basedowerkrankung der Schilddrüse in der Unfähigkeit der specifischen Drüsenzellen gesucht werden muss, die beiden normalen Colloide oder besser gesagt Sekretarten, die gerbsäurefeste und fuchsinophile, in notwendiger Menge und Kombination zu liefern.

Blum ist der Meinung, dass die Thyreoidea als entgiftendes Organ aufgefasst werden müsse. Kommt es zu Störungen der Schilddrüsentätigkeit, dann werden entweder die Gifte aus dem Kreislauf überhaupt nicht entfernt, oder aber die Schilddrüse ist noch fähig, das Gift zu binden, macht es jedoch nicht mehr völlig unschädlich, so dass es ihr noch als Toxicum, aber vollständig verwandelt (toxisches Schilddrüseneiweiss) entgleitet, wobei dann der Thyreoidismus, auch der des Basedow entsteht.

Die Mehrzahl aller klinisch beobachteten Fälle von Basedow zeigten überwiegend Reizerscheinungen von seiten des Sympathicus. Hierher gehört auch die von Kraus, Ludwig und von Chvostek mitgeteilte Beobachtung, dass in vielen Fällen von Basedow die Assimilationsgrenze für Traubenzucker herabgesetzt ist. Jedoch wird auch von Fällen berichtet, wo trotz mannigfaltiger sonstiger Symptome die Toleranzbreite für Traubenzucker normal blieb. Experimente an Hunden sprechen dafür, dass das Schilddrüsensekret hauptsächlich auf das Pankreas hemmend wirkt, indem es entweder die innersekretorische Tätigkeit desselben direkt hemmt oder das produzierte innere Sekret des Pankreas irgendwo, vielleicht in der Leber, abschwächt.

Eppinger und Hess haben nach ihrem mit Adrenalin, Atropin und Pilocarpin angestellten Untersuchungen nur zu dem bereits berichteten Schluss kommen können, dass unter den Basedowkranken sympathicotonische, vagotonische, wie auch gemischte Formen zu unterscheiden sind. Die von mir in 2 Basedowfällen vorgenommene Funktionsprüfung des vegetativen Systems, die sich an die Versuche von Eppinger und Hess direkt anlehnt, hatte folgendes Resultat: Fall VIII, in dessen Anamnese sich der Hinweis auf die von Chvostek und Stern (30) betonte neuropathische Anlage fand, reagierte ausserordentlich stark auf Pilocarpin, schwächer auf Adrenalin, gar nicht auf Atropin. Doch trat nach Adrenalin weder vermehrte Diurese, noch Zuckerausscheidung ein; auch nach vorheriger Traubenzuckergabe von 100 g war kein Zucker im Urin nachweisbar. Obgleich Atropin und Pilocarpinwirkung dissociierten, stehe ich nicht an, hinsichtlich der Allgemeinwirkung den Fall als überwiegend vagotonisch zu bezeichnen. Mit Rücksicht auf die klinischen Erscheinungen der Patientin, wie psychopathische Zustände, Temperatursteigerungen, müsste er nach Eppinger und Hess zu den gemischten oder gar sympathicotonischen Fällen gerechnet werden.

Fall VII zeigte sich fast unempfindlich, in Uebereinklang mit den geringen klinischen Erscheinungen. Alle drei Pharmaka waren, von der erregenden Wirkung der Injektionen an sich auf die Psyche abgesehen, wirkungslos. Jedoch fanden sich bei einer zweiten Adrenalininjektion, die nach Traubenzuckergabe vorgenommen wurde, 2 Stunden nach der Injektion Spuren von Saccharum im Urin. Ob dieser Fall in Rücksicht

auf die spärliche Adrenalinwirkung als sympathicotonisch anzusehen ist oder man ihn als gemischte Form auffassen muss, in der es wegen Gleichgewichts beider Komponenten nicht zu sichtbaren klinischen Erscheinungen kommen kann, lässt sich nach dem Ausfall der Prüfungen nicht entscheiden.

IX. H. Asthma bronchiale.

45 jähr. Rohrleger. Grossmutter asthmaleidend. Schon als Kind bei stärkeren körperlichen Anstrengungen Luftmangel. 1897 Gelenkrheumatismus. Seit 3 bis 4 Jahren schon bei geringen Körperanstrengungen Asthmaanfälle. Keine sonstigen Beschwerden. Pat. schwitzt leicht; bei längerem Lesen Augentränen.

Befund: kräftig gebauter und entwickelter Pat. in gutem Ernährungszustand. Thorax im Sagittaldurchmesser stark verbreitert. Tiefstand der Lungengrenzen; reichlich diffuse Rhonchi sonori et silibantes. Sputum sehr zäh, schleimig, ohne typische Asthmabestandteile. Pulsus irregularis. Pupillen eng. Dermographie ++. Blutdruck $^{98}/_{80}$. Blutbild 6% Eosinophile.

Adrenalin —
Atropin +
Pilocarpin ++

X. K. Asthma bronchiale.

52 jähr. Händler. Ein Bruder epileptisch, eine Tochter angeblich an Asthma gest. Pat. selbst seit Jahren asthmaleidend. Seit Februar 1916 gehäufte Anfälle, besonders bei windigem, feuchtem Wetter. Zuweilen grosse Unruhe und Angstgefühl, besonders abends. Pat. schwitzt leicht.

Befund: mittelgrosser Mann in mittlerem Ernährungszustand. Blasse Haut und Schleimhaut. Mässige Dyspnoe. Herz überlagert, schabendes systolisches Geräusch an der Spitze. Lungen: volumen pulm. auct. Diffuses lautes Gimen und Pfeifen. Atmung erschwert, keuchend.

Sputum enthält Eosinophile, keine Spiralen oder Kristalle. Temperatur ab und zu subfebril. Pupillen eng, reagieren. Blutdruck $^{103}/_{52}$. Blutbild 2% Eosinophile.

Adrenalin —
Atropin +
Pilocarpin +

XI. I. B. Asthma bronchiale.

33jähr. Frau. Die Mutter litt an Fettsucht 1. Grades. 1 Partus; das Kind hat sich normal entwickelt. Bei der Pat. begannen die astmathischen Anfälle mit dem 7. Lebensjahre. In der anfallsfreien Zeit stets erschwerte Atmung, Pfeifen auf der Brust. Die Anfälle häuften sich bei feuchtem, windigem Wetter. Im Entwicklungsalter liessen die Anfälle nach. 1905 nach der Entbindung (Zangengeburt) setzten die Anfälle wieder stärker ein. Im Wochenbett „Bauchfellentzündung", Operation (Totalexstirpation?). Danach Ausbleiben der Menses. Pat. leidet jetzt neben gehäuften Anfällen an Sodbrennen und saurem Aufstossen, neigt zu Schweissausbrüchen. Stuhlgang wechselnd (Obstirpation und Diarrhoe). Häufiger Drang zum Urinieren, stets nur Entleerung geringer Urinmengen. Befund: untersetzte, gedrungen gebaute Frau. Adipositas. Tiefstand der Lungengrenzen; viel Gimen und Schnurren. Atmung erschwert, beschleunigt. Im Sputum Eosinophyle, keine Spiralen oder Kristalle. Dermographie +++ (Pat. errötet leicht). Blutdruck $^{100}/_{70}$. Blutbild 5% Eosinophile.

Adrenalin +
Atropin ++
Pilocarpin +++
Pilocarpin und Adrenalin ++

XII. F. B. Asthma bronchiale (?).

19jähr. Stanzerin. Keine hereditäre Belastung. Als Kind Masern und Scharlach. Sie gibt an, seit dem 14. Lebensjahr an Asthmaanfällen zu leiden. Vor

2 Jahren will Pat. 1½ Monate lang an „Krampfanfällen“ (Bewusstseinsstörungen und Zuckungen) gelitten haben. In letzter Zeit gehäufte Asthmaanfälle, Verschlechterung des Allgemeinbefindens. Menses stets unregelmässig, seit 3 Monaten ganz ausgeblieben. Pat. schwitzt leicht, auch ohne körperliche Bewegung.

Befund: gracil gebautes Mädchen mit blasser Haut und Schleimhaut. Keine Zungenbisse. Ab und zu Heiserkeit, auf Zureden volle Phonation. Ueber den Lungen zeitweise viel Gimen und Schnurren. Sputum spärlich, zäh, ohne Asthmabestandteile (auch während des Anfalls). Atmung in anfallsfreier Zeit ruhig. Starke Myopie. Pupillen weit, different R>L, gute Reaktion. Blutdruck $^{90}/_{50}$. Blutbild 3% Eosinophile.

Adrenalin +
Atropin +
Pilocarpin +++

Pat. neigt zu häufigen, etwas durchfälligen Stühlen.

XIII. K. Asthma bronchiale.

48 jähr. Schlächter. Früher gesund gewesen. Seit 2 Monaten Kurzatmigkeit, Husten, Spannungsgefühl in der Brust. Angeblich ab und zu asthmatische Anfälle.

Befund: kleiner gedrungen gebauter Mann. Fassförmiger Thorax. Tiefstand der wenig verschieblichen Lungengrenzen. Atmung wenig ausgiebig, sehr leises Atemgeräusch. Sputum spärlich, schleimig, ohne typische Bestandteile. Blutdruck $^{105}/_{60}$. Blutbild 10% Eosinophile.

Adrenalin +
Atropin +
Pilocarpin +

Nach Eppinger u. Hess ist das Asthma bronchiale eine ausgesprochene Krankheit des Vagotonikers, welche Ansicht sie im wesentlichen stützten durch die Erfahrung, dass es gelingt, bei Asthmatikern mit Pilocarpin

asthmatische Anfälle hervorzurufen. Es treten diese nur dann ein, wenn auf bereits bestehenden erhöhten Vagotonus noch ein Reiz aufgesetzt wird.

Die Inspiration beruht auf der automatischen Funktion des Atemcentrums. Der Vagus ist gleichsam der Antagonist, der zur Geltung kommt, wenn seine peripheren Endigungen durch tiefe Atmung erregt werden; die Folge ist Expiration. So kommt es gewissermasser-zu einer Selbssteuerung der Atmung. Befindet sich der Vagus nun im Zustande leichter Erregbarkeit, so dürfte es zur Hemmung der Atmung kommen, die sich in in- und expiratorischen Pausen äussern müsste. — Für ihre Ansicht machen Eppinger u. Hess auch das häufige Auftreten eosinophiler Zellen in Blut und Sputum geltend, entsprechend der oft beobachteten Eosinophilie bei vielen als vagotonisch angesehenen Individuen. Beide Symptome: Eosinophilie in Blut und Sputum sind bei Asthmatikern nicht konstant. Bei den von mir untersuchten 5 Fällen fand sich 2 mal Eosinophilie des Sputums, die während der Anfälle zunahm, 3 mal Eosinophilie des Blutes; doch korrespondierten Blut und Sputum nur in 1 Fall.

Die 5 untersuchten Fälle wiesen klinisch nur zum Teil (IX, XI, XIII) vagotonische Erscheinungen auf. Nur in 2 Fällen (XI u. XII) wurde die Pilocarpininjektion mit charakteristischem Anfall beantwortet; Fall XIII zeigte erschwerte Atmung. Bei Fall IX musste ungeachtet einer Asthmaanamnese die Diagnose zweifelhaft scheinen, da es in der Anstalt weder zu ausgeprägten Anfällen kam, noch sich irgendwelche typischen Bestandteile im Sputum fanden. Der Mangel eines charakteristischen Sputums wäre nicht ausschlaggebend, denn dasselbe

fehlte auch bei Patienten (XII, XIII), die auf Pilocarpin prompt mit erschwerter Atmung antworteten. Für ein Asthma leichtester Form sprach die stundenweis auftretende, mässige Dyspnoe. In Fall X kam es häufig zu Anfällen asthmatischer Natur, auch die Eosinophilie des Blutes sprach für Asthma. Angina pectoris war nicht ganz auszuschliessen. Doch ergab die Sektion keinen Anhalt dafür. Bei den Anfällen kam es zu starkem Schweissausbruch, Temperatursteigerungen; häufig Halluzinationen. Patient erwies sich hinsichtlich der Atmung gegen Atropin und Adrenalin als völlig refractär; beide Pharmaka waren auch therapeutisch verwandt wirkungslos. Auch in Fall XII war die Diagnose keine sichere: sie schwankte zwischen Asthma und Hysterie. Die anamnestischen Angaben, die Häufung der Anfälle, wie auch die unsichere Wirkung des Atropins, das zuweilen gänzlich versagte, liessen an die Möglichkeit einer Hysterie denken. Will man in dem Pilocarpin ein sicheres differential-diagnostisches Hilfsmittel sehen, so muss auf Grund der starken Pilocarpinwirkung die Diagnose Asthma gestellt werden. Das Sputum wies auch während des Anfalles keine typischen Bestandteile auf; ebensowenig stieg der Gehalt des Blutes an Eosinophilen. Adrenalin vermöchte zuweilen die Anfälle zu coupieren, war aber in seiner Wirkung sehr viel unsicherer als Morphium. Da Patientin gleicherzeit Chlorkalzium bekam, liesse sich der geringe Adrenalineffekt vielleicht darauf zurückführen. Nach Schrank (29) werden die Wirkungen des Adrenalins bei gleichzeitiger Anwendung von Chlorkalzium unterdrückt oder zum mindesten doch abgeschwächt. — Starke Pilocarpinwirkung fand sich bei Fall XI. Es

trat ein nur kurze Zeit währender, aber markanter Anfall ein. In diesem einen Fall gab ich eine combinierte Injektion von Pilocarpin und Adrenalin. Es wurde zuerst 0,01 g Pilocarpin, 3 Minuten später 0,001 g Adrenalin gegeben. Nach 20 Minuten stellte sich starker Luftmangel ein, sich indessen nicht bis zum Anfall steigernd. Von sonstiger Pilocarpinreaktion war nur noch leichter Schweissausbruch zu konstatieren. Nach 40 Minuten war die Atmung wieder ruhig; jetzt erst war eine mässige Pulserhöhung zu beobachten. Daraus ist zu schliessen, dass das autonome System schneller und stärker auf einen Reiz ansprach als das sympathische. Die Wirkung des Pilocarpin, wenn auch stark abgeschwächt und schon nach 40 Minuten völlig abgeklungen, zeigt, dass die Erregung des Antagonisten nicht ausreichte, der erhöhten Tätigkeit des Vagus das Gleichgewicht zu halten.

XIV. H. Neurasthenie (Hysterie?)

34 jähr. Schneider. Vater Potator, ein Bruder gelähmt, ein anderer hat Klumpfüsse. Kinderkrankheiten: Scharlach, häufig Ausschlag, Drüsenschwellungen (die auch jetzt noch unter Fieber sich häufig einstellen sollen). Bis zum Entwicklungsalter „scrophulös“. Stets sehr blass, Neigung zu Erkältungen. Ab und zu schnell vorübergehende hohe Temperaturen ohne nachweisbare Ursache, angeblich auch Schüttelfröste; vorhergehend gewöhnlich Schwindelgefühl und Kreuzschmerzen. Vor 10 Jahren „nervöses“ Magen- und Darmleiden mit Obstirpation und Durchfällen. Jetzige Beschwerden: Kopf- und Kreuzschmerzen, Schwindelgefühl bis zu Bewusstseinsstörungen, leichte Ermüdbarkeit, taumelndes unsicheres Gehen, leichte Erregbarkeit; sexuelle Libido herabgesetzt; Pat. bildet sich ein, „rückenmarksleidend“ zu sein. Neigt zu Schweissausbrüchen. Vorübergehend Schwerhörigkeit.

Befund: Innere Organe o. B. Nervensystem: Lebhafte Reflexe, Babinsky — Rachenrefl. — Fac. — häufig Tremor am ganzen Körper. Lidschwirren. Hypalgetische Zonen an Kopf und Brust. Geschmacksparaesthesien. Dermographie ++ (lange anhaltend), Blutdruck $^{97}/_{66}$, Blutbild 8% Eosinophile.

Adrenalin +
Atropin +
Pilocarpin +

XV. B. Neurasthenie.

32 jährige Arbeiter. Keine hereditäre Belastung. Kinderkrankheiten unbekannt. 1911 wegen „Epilepsie" in Wuhlgarten. Nach $^1/_4$jähriger Dienstzeit vom Militär wegen der „Nerven" entlassen. 1917 mit Magenbeschwerden (angebl. Magenkrämpfe) im Virchow-Krankenhaus. Seit Dez. 16 Kreuz- und Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Flimmern vor den Augen, taumeliger Gang. Keine Bewusstseinsstörungen. Oft Depressionen.

Befund: innere Organe o. B. Nervensystem: Patellarefl. nicht auslösbar; Pupillen reagieren. Rachenreflex — Lippentremor beim Sprechen. Dermographie ++ (lang anhaltend). Psyche: Apathie; Pat. spricht selten und nur mit gedämpfter Stimme; beantwortet alle Fragen mit stupidem Lächeln. Pulsus irregularis respiratorius. Aschner fraglich. Blutdruck $^{85}/_{50}$, Blutbild 7% Eosinophile.

Adrenalin +
Atropin +
Pilocarpin +

XVI. F. Neurasthenie. (Imbecillität.)

21 jähr. Arbeiter. Hereditäre Belastung? (der Vater zeigt stark herabgesetzte Intelligenz). Pat. soll als Kind krankhaften Bewegungsdrang gehabt haben, häufig aus dem Wagen gefallen sein. Kam in der Schule nicht mit. Seit Kindheit bei geringster Reizung Wutausbrüche. Niemals Reueempfinden. Pat. drückt sich von

der Arbeit, hält bei keiner Beschäftigung aus, schläft am liebsten. Beschmutzt sich noch jetzt die Sachen. Augenblickliche Beschwerden: Leibschmerzen.

Befund: Skolose der Brustwirbelsäule; Thorax paralyticus. Schädel hydrocephalisch, hoher Gaumen, leichter Exophtalmus; kein vollkommener Lidschluss. Bronzefarbene Haut. Patellarrefl. nicht auslösbar. Cornealrefl. — Uvula und Würgrefl. — Dermographie — Puls regul. 55—60, irregularis respiratorius. Ascher + Blutbild 1% Eosinophile.

Adrenalin +
Atropin —
Pilocarpin +

XVII. Kr. Neurasthenie.

27 jähr. Buchhalter. Als Kind stets schwächlich und blass, Ohrenlaufen, Wucherungen, Drüsenschwellungen. 1911 Schanker. Angeblich Neigung zu Schweissen, bes. nachts. Augenblickliche Beschwerden: Gefühl von Leere im Kopf; Brennen im Magen, bes. nüchtern. Kann, sobald er kalt wird, den Urin nicht halten. Pat. äussert täglich andere Klagen.

Befund: blasser, elend aussehender Patient. Innere Organe o. B. Puls langsam, regelm. (50—60). Blutdruck $^{70}/_{25}$, Blutbild Aneosinophile.

Atropin +
Pilocarpin +++

Die Vertreter der Lehre vom Vago und Sympathicotonus wollen gerade im Zustandsbild der Neurasthenie eine Reihe typischer vagotonischer Erscheinungen sehen. Eine hysterische Componente braucht nicht vorhanden zu sein.

Faber und Schon berücksichtigten bei ihren pharmakologischen Funktionsproben besonders die Neurasthenie. Für sie liegt die Hauptquelle der neurasthenischen Symptome in gestörter Tätigkeit des gesamten

vegetativen Systems, nicht nur des Vagus. Die Mehrzahl ihrer untersuchten Fälle sprach sowohl auf Pilocarpin, wie auf Adrenalin an.

Von den von mir geprüften 4 Neurasthenie-Fällen reagierten alle auf Pilocarpin, 1 +++, 1 ++, 2 +, Atropin war in 2 Fällen wirksam, doch stets nur mässig. Adrenalininjektionen wurden nur in drei Fällen vorgenommen mit positivem Erfolg. Da die Pilocarpinwirkung in allen Fällen überwiegt, auch die klinischen Erscheinungen vorwiegend vagotonischer Natur sind, so muss man wohl Labilität des gesamten vegetativen Systems annehmen, jedoch mit starker Betonung der autonomen Componente.

Betrachten wir die Gesamtergebnisse, so zeigt sich nur in seltenen Fällen reine Sympathico- oder Vagotonie im Sinne Eppinger u. Hess'. Die so häufige vorhandene starke Pilocarpinwirkung ohne Parallelismus in der Atropinwirkung würde nach ihnen als Beweis erhöhter Vaguserregbarkeit dienen, da ein dauernd gesteigerter Tonus sich durch charakteristische Ausfallserscheinungen nach Atropin manifestieren müsste. Die Mehrzahl der Kranken beweist durch ihre Ansprechbarkeit auf alle 3 Pharmaka nur Labilität und leichte Irritabilität des gesamten vegetativen Systems, die sich nicht an allen Erfolgsorganen in gleich starker Weise dokumentiert. Es muss, wie Bauer sagt, auch der Zustand der Erfolgsorgane, ihre Reaktionsfähigkeit und Ansprechbarkeit berücksichtigt werden.

Als differential-diagnostisches Hilfsmittel werden die Substanzen wesentliches nur bei der Frage: Organerkrankung oder Neurose? leisten können. Für die

Therapie käme, von den bekannten therapeutischen Verwendungen abgesehen, vielleicht das Pilocarpin als Antiglykosurikum beim Diabetes in Betracht. Jedoch haben die bisherigen Versuche noch recht schwankende Ergebnisse geliefert. Auch tritt dem Vorteil der Saccharumherabsetzung die Gefahr gesteigerter Acidosis entgegen.

Am Schlusse möchte ich noch Herrn Geh. Rat Prof. Dr. Stadelmann für Anregung und Förderung meiner Arbeit an dieser Stelle herzlich danken.

Literatur.

1. Bauer: D. Arch. f. klin. Med. Bd. 107.
2. Biedl: Innere Sekretion, 3. Aufl.
3. Blum: D. Arch. f. klin. Med. Bd. 71.
4. Dieden: D. Arch. f. klin. Med. 1915.
5. Eckert: Zeitschr. f. Kinderh. Bd. 7.
6. Ehrmann: Sitz. d. Berl. med. Gesellschaft 1908.
   — D. med. Wochenschr. 1908.
7. Eppinger, Falta u. Rudinger: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 66.
8. Eppinger, Falta u. Rudinger: Wien. klin. Wochenschrift 1908.
9. Eppinger u. Hess: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 67, 68.
10. — D. Vagotonie. Noordens Samm. klin. Abhandl. 9/10 (1910).
11. Faber u. Schon: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 83.
12. Fahrenkamp: D. Arch. f. klin Med. 1915.
13. Falta: Wien. klin. Wochenschr. 1909.
14. — Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 66, 71.
15. Falta, Newburgh u. Nobel: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 72.
16. Fein: Med. Klinik 1915 (305).
17. Finzi: Virch. Arch. 214 (1913).
18. Fleischmann: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 73.
19. Hallervorden: Therap. d. Gegenw. 1913.
20. Landau: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 79.
21. Lehmann: Zeitschr. f. klin. Med Bd 81.
22. Lüthge: Therap. d. Gegenw. 1913.
23. Meyer u. Gottlieb: Experim. Pharmakologie.

24. Müller, F.: D. Arch. f. klin. Med. Bd. 51.
25. Noorden: Diabetes.
26. Petren u. Thorling: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 73.
27. Pötzl, Eppinger u. Hess: Wien. klin. Wochenschr. Nr. 51.
28. Raphael: D. med. Wochenschr. 1899.
29. Schrank: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 68.
30. Stern: Jahrb. f. Psych. Bd. 29 (1909).
31. Viereck: Zeitschr. f. Kinderh. Bd. 7.

Lebenslauf.

Ich, Else Petri, evangelischer Konfession, wurde am 30. 7. 1887 zu Berlin als Tochter des verst. Fabrikanten Louis Petri und seiner Ehefrau Anna geb. Schönau geboren.

Ich besuchte die Margarethenschule zu Berlin. Von Ostern 1911 bis Ostern 1913 bereitete ich mich privat auf die Reifeprüfung vor, die ich Ostern 1913 am Werner Siemens-Realgymnasium zu Berlin ablegte. Ich studierte Medizin auf der Universität Berlin von Ostern 1913 bis Februar 1918, bestand hier im Juli 1915 die ärztliche Vorprüfung, im April 1918 die ärztliche Prüfung. Vom März 1916 bis April 1918 war ich als Famula, bis 1. April 1919 als Medizinalpraktikantin und seitdem als Volontär-Assistentin im Krankenhaus Friedrichshain tätig.